

Secretory leukocyte protease inhibitor modulates lung carcinogenesis induced by urethane

著者	CEZARY JAN TREDA
号	81
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3007号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62492

氏 名	セザリー ヤン テレダ Cezary Jan Treda
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	2012 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Secretory leukocyte protease inhibitor modulates lung carcinogenesis induced by urethane (蛋白分解酵素阻害因子 Secretory leukocyte protease inhibitor はウレタンによる肺発癌を制御する)
論文審査委員	主査 教授 張替 秀郎 教授 中山 啓子 客員教授 前門戸 任

論 文 内 容 要 旨

Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), an 11.7 kDa serine protease inhibitor, is produced mainly in the respiratory tract. Its major physiological role is protection of normal tissue by direct inhibition of excessive serine proteases at the sites of inflammation. SLPI can also regulate immune process as well as microbial infection through its anti-protease activity and undetermined indirect function. SLPI production is often elevated in lung, head/neck, and ovary cancers. SLPI expression related to cancer progression, metastasis, and invasion is well-studied in NSCLC. However, the role of SLPI in the early stage of carcinogenesis remains unknown. We hypothesize that SLPI functions in tumorigenesis at the growth-promoting level, and more importantly at the initiation level of lung cancer. Skin allograft model using SLPI-deficient mice and shRNA treated cells demonstrated that SLPI expression in tumor cells is crucial in tumor formation. Moreover, lung tumorigenesis induced by urethane, a chemical lung carcinogen, was significantly suppressed in SLPI-deficient mice in association with decreased level of NF- κ B activation. SLPI deficiency also resulted in decreased cell numbers as well as decreased production of inflammatory cytokines in BAL fluids. Decreased activation of NF- κ B in SLPI-deficient mice was associated with suppressed expression of NF- κ B-related survival genes and DNA repair genes. Our findings demonstrate that SLPI plays a supporting and substantial role in the initiation and promotion of lung carcinogenesis in the NF- κ B-dependent manner.

審査結果の要旨

博士論文題目 Secretory leukocyte protease inhibitor modulates lung carcinogenesis induced by urethane (蛋白分解酵素阻害因子 Secretory leukocyte protease inhibitor はウレタンによる肺発癌を制御する。)

所属専攻・分野名 医科学専攻・呼吸器病態学 分野

学籍番号 _____ 氏名 セザリー ヤン テレダ

主に気道より分泌されるSecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)は、分子量11.7kDaの蛋白分解酵素阻害因子であり、その主要な生理的役割は、炎症における過剰な蛋白分解酵素による正常組織の破壊に対する防御である。と同時に、免疫反応・炎症反応の制御や細菌・ウイルス感染の抑制に加えて、肺癌、頭頸部癌、卵巣癌等で発現が上昇し、特に非小細胞肺癌の増大、転移、浸潤との関連がよく報告されている。しかしながら、発癌の初期におけるSLPIの役割について不明である。本研究は、SLPIが、発癌早期のイニシエーションおよびプロモーションの段階から重要な役割をもっているという仮説のもとに以下に掲げる検討が行われた。

第一に、呼吸器病態学分野で作成されたSLPI欠損マウス (SLPI-KO) に、SLPIの発現量が異なる腫瘍細胞や、RNA干渉によりSLPI発現を低下させた腫瘍細胞を皮膚同種移植実験を行い、野生型マウスと比較した。その結果、腫瘍細胞あるいは皮下組織においていずれかでSLPIが発現しているときに、腫瘍が増大することが明らかとなった。

第二に、代表的化学発癌実験系であるウレタン腹腔内投与モデルを用いて早期の肺発癌におけるSLPIの役割を検討した。ウレタンはイニシエーターおよびプロモーターとして発癌を誘導することが知られているが、野生型マウスでは肺に腫瘍を数多く形成したのに対し、SLPI-KOでは、腫瘍形成が著しく抑制された。この機序の解明のため、これまでにウレタン発癌において重要視されているnuclear factor-kappa B (NF- κ B)の活性化に着目したところ、ウレタン投与後のSLPI-KOではNF- κ Bの活性化が抑制されていた。同様に、ウレタン投与後の気管支肺胞洗浄液(BALF)中の細胞数もSLPI-KOにおいて低下していた。

第三に、これらの結果を踏まえ、マイクロアレイによるcDNAの網羅的解析を行い、ウレタン投与後の野生型マウス肺ではNF- κ Bに関連したアポトーシス抑制遺伝子やDNA修復遺伝子の発現が亢進しているのに対し、SLPI-KOではこれらの遺伝子発現が抑制されていることを示した。

本研究の結果から、SLPIは肺発癌において、その炎症の制御因子としての作用機序から、多段階発癌モデルにおけるイニシエーションおよびプロモーションに重要な役割をもつことが示され、SLPIが、炎症と発癌の関連における重要な因子であることが示唆された。これらの結果は今後臨床応用も検討されるべき課題を提示している。

以上より、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値し、合格と認める。